






PRESSUREREDUCING SEALING VESSEL INTO WHICH AGENT IN PROTEIN IS SEALED**Publication number:** JP55048064 (A)**Publication date:** 1980-04-05**Inventor(s):** OKAZAKI KIYOSHI; KAWADA HIROMITSU; FUJITA JIYOUJI;
OKADA AKIRA**Applicant(s):** YAMANOUCI PHARMA CO LTD**Classification:****- international:** *B65D81/20; A61J1/00; A61J1/20; A61K9/19; A61K38/00; A61K38/38; A61K39/395; B65D81/20; A61J1/00; A61J1/14; A61K9/19; A61K38/00; A61K38/38; A61K39/395; (IPC1-7): B65D81/20***- European:** A61J1/20F; A61K9/19; A61K38/00; A61K38/38; A61K39/395S**Application number:** JP19780024679 19780303**Priority number(s):** JP19780024679 19780303**Also published as:** JP57014193 (B) JP1122157 (C) DE2907452 (A1) GB2015340 (A) FR2418647 (A1)Abstract not available for **JP 55048064 (A)**Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—48064

⑤ Int. Cl.³
B 65 D 81/20

識別記号

庁内整理番号
7123—3E

⑬ 公開 昭和55年(1980)4月5日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 蛋白質製剤を封入した減圧密封容器

⑯ 発明者 藤田穰治

東京都練馬区豊玉南1の14

⑰ 特 願 昭53—24679

⑯ 発明者 岡田昭

⑱ 出 願 昭53(1978)3月3日

上尾市富士見1の16の6

⑲ 発明者 岡崎潔

⑰ 出 願 人 山之内製薬株式会社

川越市大字笠幡85の103

東京都中央区日本橋本町2丁目

⑲ 発明者 川田裕益

5番地1

川越市大字並木1の7

⑱ 代理人 佐々木晃一

明 細 書

1. 発明の名称 蛋白質製剤を封入するための
減圧密封容器

2. 特許請求の範囲

(1) 容器内圧力が100乃至400 mmHgであること
を特徴とする蛋白質製剤を封入するための
減圧密封容器。(2) 容器内圧力が150～230 mmHgである特許請
求の範囲第(1)項記載の蛋白質製剤を封入す
るための減圧密封容器。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、蛋白質製剤を封入するための減圧密封容器に係り、その目的とするところは、投与時の溶解が簡便であり、且つ溶解の際の起泡発生を著しく軽減できる蛋白質製剤用容器を提供することにある。

蛋白質製剤は、水溶液では不安定であるため、しばしば凍結乾燥製品として製剤され、投与時溶解して使用に供される。このためたとえば、

ガンマグロブリンあるいはこれをベブシン処理した人免疫グロブリン等の蛋白質製剤は通常凍結乾燥薬物容器、溶解液容器、吸液針および注射液針等を組合わせた溶解液注入セットとして販売され、使用の便宜をはかっている。在来品には、凍結乾燥薬物容器が常圧のものとして3 mmHg以下の減圧のものがある。前者は、薬物容器内の気体を注射針で抜き取ったのち、溶解液を注入するか、手動ポンプで注射液するが、いずれの場合も操作が煩雑である上、注射液操作中の起泡の発生が避けられず注水後に多量の残泡が残留する。さらに、取扱者の熟練度により、難溶性の塊(マコ)を生じ易く、以後の溶解を困難にすることが多い。一方、後者は、薬物容器に注射針を挿入するだけで自動的に吸引注射液されるので操作が簡単で個人差を生じないが、注射液中の起泡が激しい上注射液後に残泡を生ずるのが難点である。

ところで起泡は蛋白質変性の原因となるといわれており〔赤堀四郎 他編、共立出版(株)“タンパク質化学” 523～525頁(1973)参照〕、

また、多量の泡が血管に混入すれば血栓障害を起す。さらに患者および観者に与える心理的影響も無視できず、商品価値の低下をきたす。

このような事情のもとに、本発明者等は、取り扱いが容易で且つ起泡を生じない蛋白質製剤について検討を重ねてきたが、意外なことに薬物容器内の圧力を一定の値に調節することにより目的を達成しうることを見出した。すなわち、本発明は、投与時溶解する蛋白質製剤を封入するための密封容器において、容器内圧力を100乃至400 mmHgに調節することを特徴とする蛋白質製剤用減圧容器に関する。

茲に本発明の容器に封入される蛋白質製剤における蛋白質とは、たとえばガンマグロブリンおよびその誘導体である。この中には各種免疫グロブリン、すなわちベブシン処理人免疫グロブリン、プラスミン処理人免疫グロブリン、アミド化人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール精製人免疫グロブリン、 β -プロピオラクトン処理人免疫グロブリン、スルホ化人免疫グ

-3-

ロブリン、塩酸処理人免疫グロブリン、抗血友病人グロブリン、その他適宜の方法でガンマグロブリン分子の一部を切断し、あるいは分子の一部に置換基を導入したものが含まれる。

さらに、人血漿やフィブリノーゲンの如き蛋白質であってもよい。

本発明の減圧密封容器を調製するには、蛋白質水溶液をバイアル容器に入れたのち、通常の方法で凍結乾燥し、容器内圧を所望の値に調整したのち密封する。蛋白質製剤の凍結乾燥品は非晶質であり、吸湿性が強くしかも吸湿すると不安定となる場合が多いので、凍結乾燥後の圧力(通常3 mmHg以下)を調整する際には乾燥不活性ガスを導入したのちゴム栓等で密封するとよい。圧力の調整は100~400 mmHgの範囲内であるが、好ましくは150~230 mmHgである。

添付写真1、2および3は夫々実施例1(170 mmHg)、実施例2(190 mmHg)および実施例3(380 mmHg)の減圧密封容器に40秒間で溶解液を注入した場合における注入終了直前(写真2参照)

-4-

1(a)、2(a)および3(a)および容器内が常圧に至った後、静かに揺動して器底の沈でん物を完全に溶解した状態(写真1(b)、2(b)および3(b))2字挿入での起泡状態を示したものである。

一方添付写真4(a)、(b)および5(a)、(b)は夫々2字挿入容器内圧3 mmHgおよび常圧(760 mmHg)の容器について、同様に溶解した場合のものである。

これらの写真から明らかなように、本発明の2字挿入減圧密封容器は、市販の減圧蛋白質製剤の容器内圧である3 mmHg以下および常圧の容器に比べて起泡および残泡が著しく軽減されている。

つぎに、実施例により、本発明の減圧密封容器をさらに説明する。

実施例 1

乾燥ベブシン処理人免疫グロブリン5%、グリシン2.25%、塩化ナトリウム0.85%を含有する水溶液50 mlをバイアル瓶に入れ、凍結乾燥する。ついで乾燥窒素ガスを導入し、バイアル瓶内圧を170 mmHgに調整したのちゴム栓で同バイアル瓶を密封する。

上記実施例1と同様にして、つぎのバイアル瓶内圧を有する減圧密封容器を調製した。

実施例	バイアル瓶内圧
2	190 mmHg
3	380 mmHg

実施例1において、主薬(乾燥ベブシン処理人免疫グロブリン)およびバイアル瓶内圧を異にするつぎの減圧密封容器を調製した。

-5-

-6-

昭和54年5月23日

実施例	主 要	瓶内圧(mmHg)
4	プラスミン処理人免疫グロブリン	170
5	アミド化人免疫グロブリン	100
6	β -プロピオラクトン処理人免疫グロブリン	190
7	スルホ化人免疫グロブリン	160
8	ポリエチレングリコール精製人免疫グロブリン(注)	380
9	塩酸処理人免疫グロブリン	160

(注) 人血の血漿にポリエチレングリコール5000を常法に従って段階的に添加する分別沈殿法を用いて分取した精製された人免疫グロブリン。

4. 図面(写真)の簡単な説明

写真1乃至5は、バイアル瓶内圧が夫々170 mmHg、190 mmHg、380 mmHg、3 mmHg および 760 mmHg の減圧密封容器に溶解液を注入した場合の起泡の状態を示したもので、(a)は注入終了直前を、(b)は容器内圧が常圧に至ったのち静かに揺動して器底の沈殿物を完全に溶解したときのものである。

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 事件の表示 昭和53年特許願第24679号

2. 発明の名称

蛋白質製剤を封入するための減圧密封容器

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

名 称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 小 島 政 夫

4. 代 理 人

住 所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部

氏 名 (0067) 佐々木 晃 一

-7-

-1-

5. 補正の対象

願書、明細書の「発明の名称」、「特許請求の範囲」及び「発明の詳細な説明」の欄並びに図面

6. 補正の内容

イ.「願書」

別紙の通り願書を訂正する。

ロ.「発明の名称」の欄

次の通り発明の名称を訂正する。

「蛋白質製剤を封入した減圧密封容器」

ハ.「特許請求の範囲」の欄

別紙の通り特許請求の範囲を訂正する。

ニ.「発明の詳細な説明」の欄

(1) 第1頁下から8行の「封入するための」を「封入した」に訂正する。

(2) 第2頁 8行の「溶解液」の前に「あるいは通気針を挿入したのち。」を加入する。

(3) 同頁9行の「注液する」の次に、つぎの章句を加入する。

「手動ポンプ方式によるか、薬物容器と溶解液容器とを2本の導液管で連結し、薬物容器内の気体を

-2-

溶解液で置換する気体置換方式がある」

(4) 同頁下から6行の「される」の次に「減圧吸液方式である」を加入する。

(5) 同頁末行の末尾に続けてつぎの章句を加入する。

「蛋白質製剤を取り扱う場合は気泡の発生は好ましくない。殊にガンマグロブリンの如く免疫グロブリンでは蛋白変性は重大な問題であり、ガンマグロブリンが蛋白変性を起こした場合は免疫作用の低下を来したり、アナフィラキシーショックを起こすと言われている凝集物〔J. Immunol., 89 336~343 (1962), 99 82~91 (1967)〕を形成する可能性がある。」

(6) 第3頁3行の末尾に続けてつぎの章句を加入する。

「従って、蛋白質を封入した密封容器にあっては、溶解操作が簡便であると同時に溶解する際に起泡、残泡がほとんどないことが望ましいものである。」

(7) 同頁5行の「起泡を生じない蛋白製剤」を「溶解時に起泡、残泡を生じない蛋白質製剤」に訂正する。

(8) 同頁9~10行の「封入するための密封容器」を「封入した減圧密封容器」に訂正する。

-3-

09 同頁11行の「調節する」を「調節した」に訂正する。

00 同頁12行の「製剤用」を「製剤を封入した」に訂正する。

01 同頁下から6行の「この中には」のつぎに「非修飾人免疫グロブリンG (non modified immunoglobulin G) のほか」を加入する。

02 第4頁5行の「人血漿や」を「人血漿、人血清アルブミン、」に訂正する。

03 同頁下から5行の末尾に続けて、行を改めてつぎの章句を加入する。

「本発明の容器内圧を調整した蛋白質製剤封入減圧密封容器を用いる場合の溶解方式は、在来品の如き減圧吸液方式によって行なうことができるが次のローラークレンメ方式によって行なうのが好ましい。ローラークレンメ方式は、吸液針と注液針とを両端に有し、中間にローラークレンメを有する導液管を用い、注液針を薬物容器に吸液針を溶解液容器に挿入する方法であり、ローラークレンメを開くと自動的に溶解液が注入されるので、溶解操作が極めて簡

-4-

(b)」とあるを「第4図(a)、(b)および第5図(a)、(b) (添付写真4(a)、(b)および5(a)、(b)は夫々の図面に対応するものである)」と訂正する。

08 同頁7行に続けて、行を改めて、つぎの章句を加入する。

「なお、溶解方式は第5図の場合を除きローラークレンメ方式によった。第5図の場合は、容器内圧力が常圧の為同方式によることができないので、気体置換方式によった。また、第3図(a)のバイアル瓶上部の管は、容器内圧力を調整する為に用いたものである。」

09 同頁下から3行に続けて、行を改めて、つぎの章句を加入する。

「なお、本発明の製品と在来の製品との溶解の際の起泡量及び残泡量を比較実験したので参考のためその結果を試験方法とともに示す。

試験方法

蛋白質凍結乾燥製剤を含有する瓶に溶解液(水50ml)を、各溶解方式により注入し、注入操作中の気泡発生量(起泡性)を観察し、注入後の残

単である。溶解操作が簡単である点は在来品の如き減圧吸液方式と同様であるが、本発明の蛋白質製剤を封入した容器は溶解の際の起泡・残泡を著しく軽減できるのである。

次に、本発明の蛋白質製剤を封入した減圧密封容器に溶解液を注入した際の起泡、残泡の状態を図面について説明する。」

04 同頁下から4行に「添付参考写真1、2および3」とあるのを「第1、2および3図(添付写真1、2および3は夫々の図面に対応するものである)」と訂正する。

05 同頁末行～第5頁初行に「参考写真1(a)、2(a)および3(a)」とあるのを「第1図(a)、第2図(a)および第3図(a) (添付写真1(a)、2(a)および3(a)は夫々の図面に対応するものである)」と訂正する。

06 第5頁3行に「参考写真1(b)、2(b)および3(b)」とあるのを「第1図(b)、第2図(b)および第3図(b) (添付写真1(b)、2(b)および3(b)は夫々の図面に対応するものである)」と訂正する。

07 同頁5行に「添付参考写真4(a)、(b)および5(a)、

-5-

泡量を測定した。残泡量の測定は、注入操作後バイアル瓶の空間部をヘリウムガスで置換した後、気泡を破壊し、気泡中に含まれている気体の量をガスクロマトグラフィーにより測定し、残泡量の体積を求めた。その結果を表1に示す。表中の起泡性の記号は以下による。

± ほとんど気泡が発生しない
+ 気泡が発生する
++ 気泡の発生が多い
+++ 気泡の発生が著しく多い

表 1

	蛋白質	瓶内圧 (mmHg)	溶解方法	起泡性	残泡量(ml)
本発明	乾燥ベブソン処理 人免疫グロブリン	170	ローラークレンメ方式	±	0.2
対照 ※1	"	3以下 (減圧)	減圧吸液方式	+++	0.6
対照 ※2	"	常圧	手動ポンプ方式	++	6.0
本発明	ブラスミン処理人 免疫グロブリン	170	ローラークレンメ方式	±	0.3
対照 ※3	"	常圧	気体置換方式	++	4.8
本発明	人血清アルブミン	170	ローラークレンメ方式	±	0.2
対照 ※4	"	3以下 (減圧)	減圧吸液方式	++	0.4
対照 ※5	"	常圧	気体置換方式	+	2.8

※1 静注グロブリン(持田製薬社製)

※2 ガンマベニン(ヘキスト社製)

※3 ヴェノグロブリン(ミドリ十字社製)

※4 本試験のため、本発明者
等が調製したものである。

※5

-6-

-7-

上表から明らかな如く対照の容器内圧が常圧のものは起泡性があり残泡量が著しく多く、3 mmHg 以下の減圧のものは起泡性が多いのに対して本発明の容器内圧力を適度に調整したものは起泡性が殆んどなく残泡量も極めて少い。」

- ④ 第6頁下から3行の「実施例1において」を「さらに」に訂正する。
- ⑤ 同頁下から2行の「内圧を」の次に「実施例1と」を加入する。
- ⑥ 第7頁末尾に續けて、行を改めて、つぎの章句を加入する。
- 「実施例10

人血清アルブミン5%、グリシン2.25%、塩化ナトリウム0.85%を含有する水溶液50mlをバイアル瓶に入れ、凍結乾燥する。ついで乾燥窒素ガスを導入し、バイアル瓶内圧を170mmHgに調整した後ゴム栓で同バイアルを密封する。

上記実施例10と同様にして、つぎのバイアル瓶内圧を有する蛋白質製剤封入減圧密封容器を調製した。

-8-

実施例	バイアル瓶内圧
11	190mmHg
12	380mmHg

4. 図面の簡単な説明

第1乃至5図は、バイアル瓶内圧が夫々170mmHg、190mmHg、380mmHg、3mmHgおよび760mmHgの減圧密封容器に溶解液を注入した場合の起泡の状態を示したもので、(a)は注入終了直前を、(b)は容器内圧が常圧に至ったのち静かに揺動して器底の沈殿物を完全に溶解したときのものである。

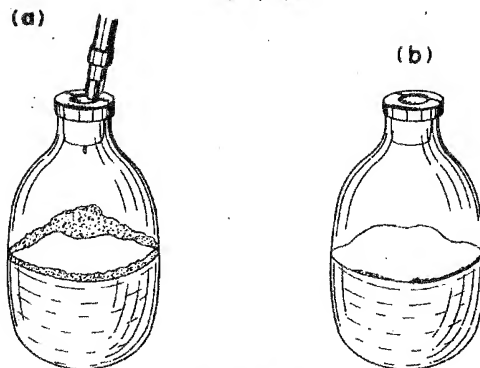
代理人 佐々木 晃一

ホ. 「図面」

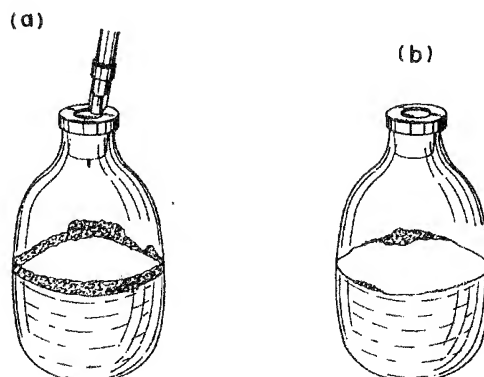
図面3通を提出する。

以 上

第1図



第2図



(別紙)

2. 特許請求の範囲

- (1) 容器内圧力が100乃至400mmHgであることを特徴とする蛋白質製剤を封入した減圧密封容器。
- (2) 容器内圧力が150~230mmHgである特許請求の範囲第(1)項記載の蛋白質製剤を封入した減圧密封容器。
- (3) 蛋白質製剤がガンマグロブリン凍結乾燥製剤である特許請求の範囲第(1)項または第(2)項記載の蛋白質製剤を封入した減圧密封容器。

第 3 図



第 4 図



第 5 図



手 続 補 正 書 (方式)

昭和 54 年 11 月 2 日

特許庁長官 川 原 能 雄 殿

1. 事件の表示 昭和 53 年特許願第 24679 号

2. 発明の名称

蛋白質製剤を封入した減圧密封容器

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番地 1

名称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 小 島 政 夫

4. 代 理 人

住所 東京都板橋区小豆沢 1 丁目 1 番 8 号

山之内製薬株式会社 特許部

氏名 (0067) 佐々木 晃 一

5. 補正命令の日付

昭和 54 年 7 月 18 日 (発送日)

6. 補正の対象

昭和 54 年 5 月 23 日付手続補正書

7. 補正の内容

1. 別紙の通り、手続補正書の差出費を提出する。



(別紙)

特開 昭55- 48064(7)

手 続 補 正 書

昭和54年5月23日


特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 事件の表示 昭和53年特許願第24679号

2. 発明の名称
蛋白質製剤を封入するための減圧密封容器

3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1
名称 (667) 山之内製薬株式会社
代表者 小 島 政 夫

4. 代 理 人
住所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号
山之内製薬株式会社 特許部
氏名 (0067) 佐々木 晃 一 

5. 補正の対象
願書、明細書の「発明の名称」、「特許請求の範囲」、
「発明の詳細な説明」及び「図面の簡単な説明」の欄
並びに図面